

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

777

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André, Joseph, Louis, Victor, Antoine BERNARD

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 5 Février 1934, à PARIS

présentée et soutenue publiquement le

23 JUIN 1961

L'INTOXICATION
AU PHOSPHORE DE ZINC

Président : Monsieur PIEDELIEVRE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8. Rue Casimir - Delavigne

PARIS - VI^e

1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1961

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

André, Joseph, Louis, Victor, Antoine BERNARD

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 5 février 1934 à Paris

--

Présentée et soutenue publiquement

le

23 JUIN 1961

--

L'INTOXICATION AU PHOSPHURE DE ZINC

--

Président : Monsieur PIEDELIEVRE (Professeur)

--

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir-Delavigne

PARIS

1961.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAILLIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHEL (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
(Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu	PATEL
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
	CORDIER (G)
	LORTAT-JACOB
	LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais)	de GAUDART d'ALLAINES (F)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J).
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (E. Mal)	LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)

Gérontologie	BOURLIERE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GARCIN (R)
(Cochin)	BROUET
(Cochin)	JUSTIN-BESANÇON (L)
(Hôtel-Dieu)	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Broussais)	SOULIE (P)
(Pitié)	DREYFUS (G)
(St-Antoine)	KOURILSKY (R)
(Boucicaut)	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutri- tion (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID
(Baudelocque)	LACOMME (M)
Cliniques (Port-Royal)	VARANGOT
obstétricales (Foch)	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.	LEPAGE
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire	TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	de SEZE
Histologie	VERNE (J)

	MM.
Hygiène des collectivités.....	DEPARIS
(ch. à t. pers.)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau).....	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON (P)
Médecine du Travail.....	DESOILLE (H)
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie.....	GALLIARD (H)
Pathologie exotique.....	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée.....	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale.....	MILLIEZ
Pathologie et thép. générales.....	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale.....	CHEYMOL (J)
Physiologie.....	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.).....	PARROT
Physique médicale.....	DOGNON (A)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale.....	LEGER
Thérapeutique.....	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie.....	(CABROL (C) COUINAUD (C) OLIVIER (G) GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr. s. ch. BUSSE (F) GOUYGOU (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J) VOURC'H (G) NEVOT (A) pr. s. ch. BARBIER (P) CHRISTOL (D) TOURNIER (P) DESGREZ (P) pr. s. ch. POLONOVSKI (J) m. conf. SCHAPIRA (G) pr.t.p. DENOIX (P) MATHE (G) DUPERRAT (B) LEDoux-LEBARD (G) TUCHMAN-DUPLESSIS (H)
Anatomie pathologique.....	
Anesthésiologie.....	
Bactériologie.....	
Biochimie médicale.....	
Carcinologie.....	
Dermato-syphiligraphie.....	
Electro-radiologie.....	
Embryologie.....	

Hématologie.....	{ BILSKI-PASQUIER (G) { DAUSSET (J) { COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie.....	{ MAROIS (M) { RACADOT (J) { CORNET (A)
Hydrologie.....	{ BOYER (J) pr.s.ch. { CORPE-HURST (Mme L)
Hygiène.....	{ BASTIN (R) { DUPONT (V) { DEROBERT (L) pr.s.ch.
Maladies infectieuses.....	{ HADENGUE (A) { FOURNIER (E) { GUENIOT (M)
Médecine légale.....	{ ALBAHARY (C) { LHERMITTE (F) { GRANJON (A)
Médecine du travail.....	{ HERVET (E) { LE LORIER (G) { MORIN (P)
Neurologie.....	{ MUSSET (R) { ROBey (M) { THOYER-ROZAT (J)
Obstétrique.....	{ BREGEAT (P) { SARAUX (H) { JUDET (R)
Ophtalmologie.....	{ RAMADIER (J) { DEBAIN (J) { BRUMPT (L.C) pr.s.ch.
Orthopédie.....	{ CHABAUD (A) { BARCAT (J) { BINET (J.P.)
Oto-rhino-laryngologie.....	{ CAUCHOIX (J) { CHATELIN (C.L) { DUBOST (Ch)
Parasitologie.....	{ DUBOST (Cl) { FAUREL (J) { FLABEAU (F)
Pathologie chirurgicale.....	{ GERMAIN (A) { LOYGUE (J) { MERCADIER { PERROTIN (J)
Pathologie exotique.....	{ ROBERT (H) { THOMERET (G) { SCHNEIDER (J)

	(CROSNIER (J)
	(HARTMANN (L)
Pathologie expérimentale.....	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)
	(PLAS (F)
Pathologie expérimentale.....	(RICHTET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CASTAIGNE (P) m.conf.
	(CATINAT (J)
Pathologie médicale.....	(CONTAMIN (F)
	(COURY (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHÉ (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT (H) m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
	(MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture.....	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Mlle J) pr.s.ch.
Pharmacologie.....	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
Physiologie.....	(DEJOURS (P)
Physique médicale.....	(DOUGEROT (L) m.conf.
Pneumo-phtisiologie.....	(KREIS (B)
Psychiatrie.....	(FICHOT (P)
Psychiatrie infantile.....	(DUCHE (D)
Rhumatologie.....	(DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie.....	(CHAPUT (Mme A) m.c.agr.
	(GREILET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique.....	(LAMOTTE (M)
Urologie.....	(QUENU (L)

III - ~~PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES~~ DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.

Clinique
chirurg. { (ABOULKER (P)
(AMELINE (A)
(HUGUIER (J)
(OLIVIER (C)
(PADOVANI (P)
(POILLEUX (F)
(ROUX (M)
(VERNE (J.M)
(HAGUENEAU (J)
pr.s.ch.
Clinique
médicale { (DOMART (A)
(PERRAULT (M)
(RAMBERT (P)
(THIEFFRY (S)

MM.

Clinique { (GRASSET (J)
obstétricale { (MAYER (M)
(RAVINA (J)
Clinique { (DESVIGNES (P)
ophtalmol. { (OFFRET (G)
Clinique oto- } (MADURO (R)
rhino-laryng. }
Clinique pé- }
diatrique et } (LAPLANE (R)
puériculture }
Clinique {
psychiatrique } (BARUK (H)
Clinique {
urologique } (KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie..... MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale..... ETTORI (J) pr. à t.pers.
Pathologie chirurgicale..... RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J)
Secrétaires..... Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL (G)
Melle HURE (A)

Conservateur, chargé de la direction
de la bibliothèque..... M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs..... Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires..... Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H),
LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole
a arrêté que les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées, doivent être considérées
comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur
donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père,

Son souvenir est toujours pour
moi un exemple et un soutien.

A ma Mère,

Qu'elle trouve ici le témoignage
de toute mon affection et
de ma reconnaissance,

A mes Frère et Soeur ,

A mes Beau-Frère et Belle-Soeur,

A Monique,

A tous mes Amis.

A Monsieur le Professeur R. PIEDELIEVRE,

Professeur de Médecine Légale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie Nationale de
Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Il nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,

Qu'il nous soit permis de
lui exprimer notre respec-
tueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur GAULTIER,

Professeur Agrégé de Médecine Légale
Médecin des Hôpitaux de Paris,

Qui a eu l'amabilité de nous
accepter dans son service et
de nous faire profiter de son
enseignement si fructueux,

Qui a bien voulu nous confier
le sujet de cette thèse,

Nous le prions de trouver ici
le témoignage de notre recon-
naissance et de notre respec-
tueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé FOURNIER,
Professeur Agrégé de Médecine Légale,
Assistant des Hôpitaux de Paris,
Agrégé de Physique de l'Université,

Que nous désirons remercier ici
pour son expérience dont il
nous a fait bénéficier,

Qu'il soit assuré de notre
profond attachement.

A Monsieur le Docteur GERVAIS,
Assistant des Hôpitaux de Paris,

Que nous tenons à remercier
pour ses conseils et son
aide généreuse qu'il nous
a dispensés tout au long
de l'élaboration de ce
travail,

Qu'il trouve ici l'expression
de notre profonde reconnais-
sance.

A nos Maîtres d'Externat,

A Monsieur le Professeur Agrégé CAUCHOIX,

A Monsieur le Docteur MIALARET,

A Monsieur le Professeur SOULIE,

A Monsieur le Professeur BOUR,

A Monsieur le Docteur BLANCHON,

A Monsieur le Professeur GAULTIER.

L'INTOXICATION AU PHOSPHURE DE ZINC

- :-

TABLE DES MATIERES

-:-

- I - INTRODUCTION
- II - OBSERVATION :
Une intoxication par le phosphore
de zinc.
- III - MANIFESTATIONS CLASSIQUES ET OBSER-
VATIONS DE LA LITTERATURE
de l'intoxication par le phosphore
de zinc.
- IV - RAPPORT AVEC L'INTOXICATION PAR LE
PHOSPHORE
- V - SYNTHESE CLINIQUE :
 - Syndrome d'irritation digestive et
de choc,
 - phase de latence,
 - l'hépatite toxique
- VI - CONCEPTION MODERNE DES INTOXICATIONS
HEPATIQUES
- VII - EXPLORATION DE L'HEPATOCYTE
- VIII - CONSIDERATIONS THERAPEUTIQUES
 - Elimination des toxiques et des
catabolites toxiques
 - Maintien en vie pendant la phase
d'hépatectomie

- Favoriser la régénération hépatique,

Possibilité d'éviter la sclérose.

IX - CONCLUSIONS

X - BIBLIOGRAPHIE

-:-

INTRODUCTION

-:-

L'étude des intoxications hépatiques soulève un intérêt nouveau, pour diverses raisons :

1) Les substances hépato-toxiques sont manipulées avec une fréquence accrue, dans des milieux imparfaitement informés,

2) Les nouvelles méthodes d'exploration cyto-chimiques permettent d'approcher, de façon plus précise, le mécanisme des lésions,

3) La réanimation des grandes insuffisances hépatiques reste un problème difficile, non résolu encore par les méthodes récentes de lutte contre l'hyperammoniémie,

4) De nombreux travaux expérimentaux permettent de faire des rapprochements fructueux avec la clinique.

A propos d'un cas d'intoxication par le phosphore de zinc - que nous avons eu l'occasion d'observer et de traiter avec succès - nous voudrions faire le point du problème :

- replacer cette intoxication dans la classification des toxiques du foie,
- et envisager le traitement le plus rationnel que l'on puisse dégager.

-:-

OBSERVATION

-:-

Mademoiselle Ch..., 18 ans, 60 kg, habitant Clermont-Ferrand, avale le 27 janvier 1961, vers 16 heures 30 du phosphore de zinc (pesticide utilisé par son père). Elle met deux doigts de cette poudre noire, c'est à dire 20 g à peu près, dans un verre d'eau et absorbe la moitié du mélange.

Prise de remords, elle prend un bol de lait à 17 heures 30 et vomit abondamment un liquide très noir de la couleur du produit.

Elle est alors hospitalisée, à l'Hôtel-Dieu de Clermont-Ferrand, vers 18 heures 30 où l'on pratique immédiatement un lavage gastrique. Dès lors, cette jeune fille va bien et ne se plaint de rien.

Mais dans la nuit du 27 au 28 janvier 1961, et pendant toute la journée du 28, elle présente à nouveau des vomissements : vert noirâtre, peu abondants, mais fréquents (le volume émis serait comparable au contenu de deux "haricots").

Par ailleurs, son état général est satisfaisant : la température est à 37°4, le pouls à 110 par minute, la tension artérielle à 12/7 sans variations notables. Néanmoins, on ne note que 800 ml d'urines émises en 36 heures.

Il n'y a aucun signe de gravité apparent. Mais un rapide bilan biologique est pratiqué et révèle :

- . un taux de prothrombine à 43 p.100,
- . un potassium à 170 mg/l
- . un sodium à 3,20 g/l
- . un calcium à 107 mg/l
- . une urée à 0,10 g/l
- . une glycémie à 0,89 g/l

Une numération globulaire et une formule sanguine donnent un chiffre de 4.600.000 de globules rouges et 7.600 globules blancs, dont 73 p.100 de polynucléaires neutrophiles.

La conduite à tenir, au sujet de cette intoxication, est demandée, par appel téléphonique au Centre de Documentation de l'Hôpital Fernand Widal : celui-ci conseille, une exsanguino-transfusion, comme traitement complémentaire. Devant l'impossibilité matérielle de réaliser celle-ci rapidement sur place, la malade est transférée dans la nuit du 28 au 29 de Clermont à Paris : au Centre de traitement des Intoxications de l'Hôpital Fernand Widal, dans le service du Professeur M. GAULTIER, où elle est admise le 29 à 6 heures 30.

A l'entrée, on ne trouve qu'un minimum de signes d'intoxication aiguë.

Il n'y a plus de vomissement, la tension artérielle se maintient à 12/6, le pouls est bien frappé à 90 par minute, le cœur est régulier, la respiration normale.

L'examen neurologique ne révèle pas de lésion, l'abdomen est souple, non météorisé.

Seule la palpation de l'hypocondre droit est douloureuse, bien que le foie ne paraisse pas augmenté de volume. Il n'y a pas de splénomégalie. Les selles sont normales, par contre les urines sont réduites en volume, puisque la malade n'a uriné, depuis la veille, que 750 ml d'urines foncées, ne contenant pas de sucre, mais de très légères traces d'acétone.

On décide de pratiquer l'exsanguino-transfusion. En effet, l'intoxication par le phosphore est d'une gravité signalée par les traités les plus anciens. Or, l'intoxication et l'atteinte hépatique sont certaines, puisque le taux de prothrombine est nettement abaissé et le foie est cliniquement douloureux. Cette exsanguino-transfusion est effectuée le 29 janvier 1961 à 11 heures, par l'équipe du Centre Régional de Transfusion sanguine (Docteur ANDRE) de l'Hôpital Saint-Antoine, avec 3,6 litres de sang, prélevé sur 9 donneurs.

Dès lors, le traitement institué est le suivant, régime riche en glucides contenant un taux modéré de protides et pauvre en graisses, apportant environ 2000 calories, la malade reçoit ce jour ;

- . 500 ml de sérum glucosé hypertonique à 100 p.1000 en perfusion intra-veineuse (non renouvelée), avec 4 ampoules de chlorure de potassium à 0,75 g.

- . 2 grammes de méthionine, et 2 ampoules de poly-vitamines A P.

- . une injection de vitamine K₁ toutes les huit heures,

- . pénicilline : 2 millions d'Unités,

. Streptomycine : 1 gramme par voie intra-musculaire.

Le 30 janvier 1961, l'état clinique est toujours satisfaisant, mise à part une petite gêne sous-costale droite et une asthénie importante. Il n'y a plus de vomissements. Mais un subictère conjonctival apparaît, son étiologie est d'ailleurs discutable : marque-t-il peut-être l'apparition de l'hépatite toxique, ou, au contraire, témoigne-t-il d'une légère hémolyse, après exsanguino-transfusion.

L'examen somatique reste normal, réserve faite, pour la douleur retrouvée à la palpation de l'hypocondre droit. La diurèse est toujours réduite : 600 ml par 24 heures d'urines foncées brunâtres et mousseuses, ne contenant ni sucre, ni albumine, ni acétone. On pratique une exploration biochimique complète (cf. tableau ci-après).

Le traitement est continué : régime hyperglucidique :

- . 2 grammes de chlorure de potassium,
- . 15 unités d'insuline,
- . 2 grammes de méthionine, per os,
- . 1 ampoule de vitamine K₁, toutes les 8 heures,
- . et 2 millions d'Unités de pénicilline en intramusculaire.

Le lendemain, 31 janvier, on note une élévation thermique à 39°2, cette réaction est en réalité fréquente après les exsanguino-transfusions. La tension artérielle est à 11/7, le pouls à 110 par minute.

	29/I/61	30/I/61	31/I/61	1/2/61	2/2/61	3/2/61	
CHLORE	3,6	3,52	3,48	3,48	3,48	3,69	g / l
	101	99	98	98	98	103	mEq
SODIUM	3	3,22	3,15	3	3	3,15	g / l
	130	139	137	130	130	137	mEq
POTASSIUM	175	154	144	150	146	140	mg / l
	4,4	3,9	3,6	3,7	3,6	3,5	mEq
RESERVE ALCALINE	35	56	50	54	27	50	volumes
	16	25	22	24,5	12	22	mEq

Janvier - Février DATES		28	29	30	31	1	2	3	6	8	9	13	23
TRAVERSEE RETENTION	Bilirub. tot.(mg/l)	10	10	10			25		26		6		6
	" Benz.extr.(mg/l)		10	10			13						2
	Chol. tot. (g/l)			2,20			2,35		2,90		2,6		1,6
	Phosph. alc.(U.B.)				10								9
	B.S.P.						Forte rétention						
	Galactosurie prov.												
FONCTION CELLULAIRE	Cholinestérases					Sérums : 87% Hématics : 74%							
	Prothrombine (%)	43%		84%		87%	90%				100%		
	Proconvertine												
	Proaccélérine												
	Glycémie (g/l)	0,89	0,95	1,30	1,15	1,35	1,30	1,20					
	Protides (g/l)		66	66			60		61		70		70

Une hémoculture, pratiquée dans la nuit, est négative. La diurèse est de un litre, sans modification d'aspect des urines.

Le subictère n'a pas évolué. L'asthénie est toujours persistante.

Le 1er février 1961 : le taux de prothrombine étant de 87 p.100, on pratique une ponction biopsique du foie et le traitement est poursuivi.

Le 2 février 1961 : l'état clinique est toujours stationnaire. Les signes prédominants sont toujours : asthénie, subictère, hépatalgie, les urines sont toujours foncées, leur volume est de 1,3 litre par 24 heures. Les selles sont normales. Une nouvelle numération globulaire donne un chiffre de 4.900.000 de globules rouges, et seulement 2.600 globules blancs, avec un taux d'hémoglobine à 81 p.100, et une valeur globulaire à 0,82. La formule sanguine démontre 42 p.100 de polynucléaires neutrophiles et 32 p.100 de lymphocytes.

La souffrance hépatique est affirmée par les tests biologiques (cf. tableau).

Les transaminases glutamo-pyruviques sont à 920 Unités La Due, l'épreuve à la B.S.P. montre une très forte rétention (14,2 mg p.1000 au bout de 120 minutes). Le taux de prothrombine est remonté à 90 p.100.

La biopsie hépatique prélevée par ponction le 1er février, montre (Docteur CHOMÉ, Anato-mo-pathologiste de l'Hôpital Saint-Louis):

"La quasi-totalité des hépatocytes est va-

cuolaire et lipidique, réalisant une stéatose diffuse. Le reste du cytoplasme présente une dégénérescence granuleuse. Les noyaux sont parfois petits et pycnotiques. Il n'existe ni infiltrat inflammatoire, ni fibrose. Un tel aspect correspond bien à une intoxication aiguë".

Les jours suivants, l'évolution se poursuit et le 8 février, la malade se sent moins fatiguée, ne se plaint que d'une discrète douleur de l'hypochondre droit, lorsqu'elle fait un effort.

On note cependant que la température est à 38°, la tension artérielle est à 12/7 et le pouls à 100 par minute.

Le subictère conjonctival persiste toujours et il ressort d'autant mieux que le teint de la malade est devenu très pâle, sans aucune couleur.

Les urines restent foncées et mousseuses, le volume journalier en est 1 litre en moyenne, les selles sont normales, sans diarrhée, ni constipation.

L'abdomen reste souple, seule persiste une discrète hépatomégalie douloureuse, le reste de l'examen est normal.

Le taux des transaminases est redescendu à un chiffre normal. Le traitement appliqué par os est le suivant :

- . 2 grammes de méthionine,
- . 2 grammes de chlorure de potassium,
- . 2 ampoules de poly-vitamines A P.

Le 14 février, le subictère a disparu, mais la malade reste très pâle. On note une petite crise urinaire dont le volume est de 1,8 litre

par 24 heures d'urines ayant retrouvé leur aspect normal.

Une nouvelle ponction biopsique du foie est pratiquée et le Docteur CHOME en donne l'analyse suivante :

"Si on compare ce résultat à l'examen antérieur, on constate des modifications très importantes. En effet, les hépacocytes ne présentent plus de stéatose, ils ont repris leur aspect trabéculaire normal, parfois il existe un aspect granuleux du cytoplasme, avec des noyaux doubles, qui témoignent à la fois, d'une souffrance persistante et d'une régénération. Quoi qu'il en soit, ce parenchyme redevient fonctionnel et témoigne d'une réparation étonnante en 15 jours, par rapport à la lésion antérieure.

Conclusion : parenchyme en grande partie réparé".

Une nouvelle série d'examens de contrôle est effectuée le 23 février.

La malade va bien, se lève, reste encore un peu pâle, mais semble guérie.

Elle part en convalescence le 26 février 1961. L'évolution de cette intoxication aura donc duré un mois.

En Résumé :

Il s'agit d'une intoxication aiguë, par le phosphore de zinc chez une jeune fille auparavant en bonne santé, qui, après quelques troubles digestifs immédiats et un traitement d'urgence par exsanguino-transfusion et une diététique de protection du foie,

a évolué avec un minimum de signes cliniques (hépatalgies et subictère) mais avec des signes biologiques très francs, atteignant électivement la glycuco-conjugaison des pigments biliaires, l'élimination de la B.S.P., les fonctions de synthèse de la prothrombine par le foie. La lyse des cellules hépatique a été confirmée par l'augmentation du taux de transaminases glutano-pyruvique par la ponction biopsique du foie. Il faut souligner l'intensité de ces lésions et leur disparition complète après 15 jours.

- III -

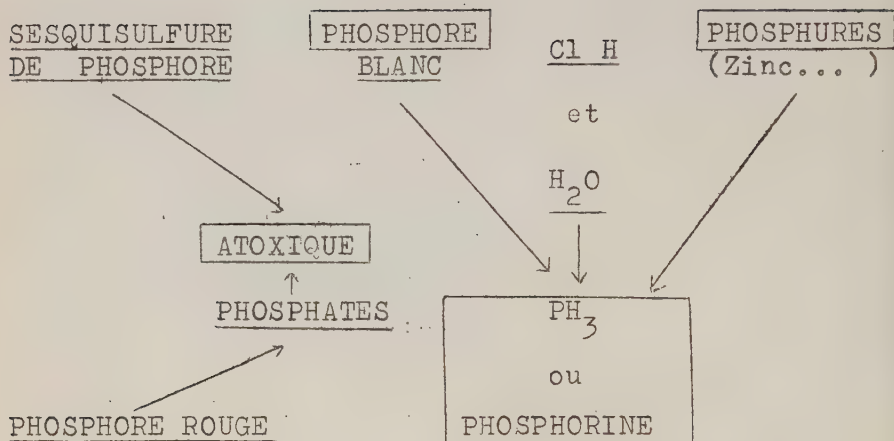
MANIFESTATIONS CLASSIQUES
DE L'INTOXICATION
PAR LE PHOSPHURE DE ZINC

-:-

Le phosphure de zinc, Zn_3P_2 , a été utilisé comme raticide, et en agriculture pour la destruction de courtilières et divers parasites. C'est une poudre partiellement cristalline, gris noirâtre, avec un léger brillant métallique, d'odeur et de saveur alliacée.

Sa toxicité est beaucoup plus celle d'un dérivé phosphoré que celle d'un dérivé zincique et elle semble due à la formation d'hydrogène phosphoré PH_3 . Les métaux phosphorés, sous l'influence des acides et de l'eau, subissent une décomposition aboutissant à la formation de cet hydrogène phosphoré et d'un sel. Le phosphure de zinc, lorsqu'il est ingéré donne, sous l'influence de l'acide chlorhydrique du suc gastrique, de l'hydrogène phosphoré qui serait le véritable responsable de l'intoxication par le phosphore (MORAWIEC).

La dose léthale 50 par ingestion est chez le Rat de 40 à 46 mg / kg, sur la Volaille : 65 mg/kg, par contre chez le Chien le Chat et le Lapin, la dose léthale 50 est de 200 à 300 mg/kg.



Le tableau clinique réalisé classiquement et décrit par FABRE est le suivant :

très rapidement, après l'ingestion du toxique, le patient se plaint :

- d'asthénie intense avec refroidissement,
- de vertiges et céphalées fréquentes,
- d'oppression, gêne et même douleurs thoraciques, à type de brûlures, et de dyspnée accompagnée, parfois, de toux sèche.

Par ailleurs, le malade a des sueurs froides et une sensation de soif intense, mais la température est normale. Et l'on peut voir s'installer un oedème pulmonaire, associé à des nausées, des vomissements avec coliques et diarrhées profuses, pouvant faire penser à une intoxication alimentaire. On peut aussi constater l'existence de douleurs musculaires, de crampes, de tétanisation avec tremblements diffus des extrémités et, au maximum, quelques crises de convul-

sions généralisées. Le malade se cyanose et meurt, dans le coma, par collapsus cardiovasculaire.

En résumé :

Syndrome d'irritation digestive et syndrome général de sueurs, phénomènes convulsifs analogues à ceux observés dans les grandes hypoglycémies.

Si l'évolution se prolonge, apparaît l'ictère témoin de l'hépatite toxique. Les intoxications légères ne se manifestent que par de la pâleur, de l'asthénie, et des douleurs thoraciques.

LUCIANI rapporte un cas d'intoxication mortelle par le phosphore de zinc, chez un enfant de 17 mois, qui avait avalé quelques grains de blé empoisonnés, imprégnés de cette substance. Le syndrome gastro-intestinal fut réduit à quelques vomissements et à une soif intense. Puis, il constata l'apparition de taches violacées sur tout le corps, atteignant même la muqueuse buccale, l'autopsie affirma l'existence de suffusions hémorragiques généralisées avec dégénérescence graisseuse du foie et du myocarde.

Joseph MORAWIEC, dans la "Revue Hebdomadaire de Médecine de Varsovie", raconte un cas d'empoisonnement par le phosphore de zinc, utilisé comme appât empoisonné contre les rongeurs dans la dératisation.

Il s'agissait d'un homme de 59 ans, forgeron en bonne santé qui avait voulu se suicider vers 14 heures, en prenant, délayé dans un verre d'eau, 4 cuillerées à soupe (80 grammes environ) d'appât pour les Rats "Arviko", produit à base de phosphore de zinc, dans la

proportion de 70 à 80 p.100. Au bout d'une demie heure, apparurent les premiers signes: sensation de froid, frissons, nausées avec quelques douleurs abdominales. Deux heures après, le malade eut des vomissements de couleur sombre et se répétant fréquemment, à intervalles courts, avec brûlures de la gorge, de l'oesophage, et de l'estomac ; il but alors deux litres de lait.

Hospitalisé vers 19 heures, soit 5 heures après l'absorption, le malade était inconscient et ne donnait pas l'inquiétude d'une grave intoxication. Mais les vomissements étaient toujours persistants et l'haleine avait une forte odeur alliagée. On notait alors, un myosis, une gorge normale, une fréquence respiratoire à vingt mouvements par minute, un pouls à 80 par minute, bien frappé, la tension artérielle était à 11,5/9. L'abdomen était légèrement ballonné, mais souple, le foie et la rate étaient normaux et indolores ; l'examen neurologique était normal. On effectua alors un lavage gastrique, à grande eau, et on administra au malade des boissons abondantes, du charbon et du sulfate de magnésie, une injection de 1 mg de strychnine, toutes les quatre heures. Les vomissements persistèrent encore toute la nuit, avec quelques douleurs abdominales et des vertiges.

Le lendemain, le malade était agité et se plaignait de brûlures du pharynx et de l'oesophage, avec quelques nausées et vomissements, mais en nette régression. La température était à 37°2, le pouls à 76 par minute, la tension artérielle à 11,5/9. A l'examen, on constatait l'apparition d'une hépatomégalie d'un travers de doigt, sous le rebord costal droit, mais ce foie était mou et indolore, à bord inférieur arrondi. Le

traitement fut institué ainsi : régime semi-liquide, sans graisse, et drogues alcalinisantes.

Le troisième jour, le malade se sentait mieux, malgré quelques céphalées et une sensibilité anormale de l'hypochondre droit, et de très rares nausées. Mais, on constatait alors l'apparition d'un subictère généralisé, coïncidant avec l'augmentation du volume du foie, puisqu'on sentait alors son bord inférieur à un travers de main du rebord costal droit, de même il devint douloureux spontanément et à la palpation. Le malade était toujours agité et se plaignait d'une grande asthénie, tandis que l'entourage constatait l'apparition de quelques troubles psychiques. Dans la soirée, les choses se précipitèrent, devant l'état d'agitation manifeste, avec convulsions, le médecin de garde ordonna une injection de 0,1 gramme de Luminal, et, vers 24 heures, c'est à dire 57 heures après l'intoxication, le malade semblait dans le coma et mourait.

A l'autopsie : on notait l'odeur alliagée de la cavité péritonéale, des ecchymoses pleurales et péricardiques, une stéatose et une dégénérescence hépatique, une dégénérescence parenchymateuse et une stéatose myocardique, une hyperhémie rénale, une hyperhémie et hémorragie cérébrale.

MANNAIONI, dans "Minerva Medica", de Turin, pense que l'intoxication par le phosphore de zinc peut être provoquée par l'effet toxique du composé, comme tel ou par le zinc, ou par le phosphore éventuellement dissociés, mais aussi, et plus vraisemblablement, par la production de phosphine sous l'action de l'acide chlorhydrique du suc gastrique. Il note,

dans une de ses observations, qu'un malade a eu une symptomatologie avec crises épileptiques, et discute l'étiologie de celles-ci. Il admet, certes, qu'elles peuvent avoir été provoquées par la situation du toxique affectant un encéphale déjà prédisposé à l'épilepsie, mais pose aussi le problème d'une encéphalose toxique, à composante oedémateuse. La deuxième hypothèse lui paraît plus vraisemblable.

- IV -

RAPPORT AVEC LES INTOXICATIONS
PAR LE PHOSPHORE

-:-

La toxicologie du phosphore est beaucoup plus étendue que celle du phosphore de zinc, et de nombreux travaux y sont consacrés. Il s'agit néanmoins d'une intoxication rare. Les suicides au phosphore occupent une place infime, par rapport à tous les autres produits. Les intoxications professionnelles et accidentelles ont beaucoup diminué en France, depuis la réglementation (Convention Internationale de Berne, 1906, interdisant l'emploi du phosphore blanc dans la fabrication des allumettes et son remplacement par le sesquisulfure de phosphore, peu toxique).

Le tableau classique de l'intoxication phosphorée comprend, dès l'absorption du produit, une phase d'irritation digestive faite de nausées, vomissements, douleurs épigastriques, sueurs et soif intense, parfois diarrhée et selles sanguinolentes. Si le malade survit, apparaît, peu de temps après, la phase d'intoxication grave, mortelle dans la moitié des cas. Les signes principaux en sont : l'insuffisance hépatique prédominante, avec hépatomégalie douloureuse, ictère ou subictère généralisé, coïncidant avec une température à 39°, et une reprise des phénomènes gastro-intestinaux. Les signes rénaux se

bornent le plus souvent à une oligurie avec urines foncées, riches en albumine, cylindres et hématies.

Le syndrome neurologique est fait d'agitation, de délire, de crampes, d'hyperesthésie cutanée, parfois de somnolence, puis de coma.

Il existe rarement un syndrome hémorragique: avec purpura, hémorragie des muqueuses et collapsus cardio-vasculaire, dont l'horaire est variable, sachant qu'il peut survenir jusqu'au huitième jour. Certains aspects cliniques sont différents. On distingue ainsi des formes suraiguës, mortelles en quelques heures, d'autres formes moyennes ne sont fatales qu'au bout de 5 à 6 jours. Enfin, il existe des formes trainantes, mortelles au bout de 15 à 16 jours.

Le syndrome biologique est celui d'une hépatonéphrite toxique, avec lésion hépatique prédominante, se traduisant par une perturbation de tous les métabolismes.

Les vérifications anatomiques ont montré l'importance des manifestations hémorragiques et des suffusions sanguines au sein des séreuses et des muqueuses. Le foie est l'organe le plus touché: il est augmenté de volume, de coloration jaune et présente un aspect de dégénérescence graisseuse à la coupe. Si l'intoxication dure un certain temps, il peut secondairement s'atrophier. L'anatomopathologie montre la disparition de l'architecture lobulée, avec vaso-dilatation des capillaires radiés et hémorragie, puis dégénérescence graisseuse diffuse. Mais cette dégénérescence l'emporte sur la nécrose.

Les reins sont aussi augmentés de volume,

de couleur brun jaunâtre les pyramides sont congestives et présentent aussi des suffusions hémorragiques. Au microscope on constate que les tubes contournés sont plus touchés que les glomérules, et leur lumière est souvent obstruée.

Les poumons sont congestifs avec foyer d'oedème.

Le coeur présente parfois une dégénérescence graisseuse du myocarde. Au niveau du tube digestif les muqueuses sont parsemées d'un fin piqueté hémorragique avec parfois de véritables foyers de nécrose.

L'intoxication phosphorée, réalise donc une agression sévère, au cours de laquelle, lorsque l'évolution se prolonge, on voit apparaître classiquement une hépato-néphrite toxique. Il semble d'ailleurs, à l'heure actuelle, que l'on ait exagéré l'importance et la fréquence de la néphrite due au phosphore. NICOLETIS pense que la lésion majeure est hépatique, et que la néphrite rentre dans le cadre d'une lésion secondaire, le terme d'hépato-néphrite serait donc abusif.

- V -

EN RESUME

LA SYNTHESE CLINIQUE DE L'INTOXICATION PHOSPHOREE pourrait être schématisée ainsi: immédiatement après la prise du toxique, se développe une première phase d'irritation digestive, faite de nausées, de vomissements avec douleurs épigastriques, parfois de la diarrhée, ou même des selles sanguinolentes. Puis, survient une deuxième phase, elle peut d'ailleurs être concomitante de la première, elle est marquée par la netteté des signes généraux : température à $38^{\circ}/39^{\circ}$, avec sueurs, soit intense, des convulsions plus ou moins marquées peuvent apparaître, ces derniers signes évoquant une hypoglycémie. Mais, pendant toute cette période des six premières heures, aux signes décrits précédemment, peut se surajouter un syndrome de choc, sans horaire précis, susceptible d'être fatal à tous moments. Ce choc peut se manifester différemment en adoptant une symptomatologie, soit pulmonaire, à type d'oedème aigu, soit plus souvent de collapsus cardiovasculaire, soit plus rarement hémorragique.

Si le malade survit, survient une phase de latence de 24 à 48 heures, marquée par la régression des signes précédents, où l'intoxiqué, après une période d'alarme, donne une fausse impression de guérison.

C'est alors que s'exteriorise la phase toxique proprement dite, marquée par une insuffisance hépatique grave, avec un ictère

et son syndrome biologique caractéristique. Cette hépatite toxique est prédominante par rapport aux autres lésions associées, qui peuvent être rénales, vasculaires ou neurologiques. Il semble bien, en effet, que ces lésions puissent être secondaires à la lésion hépatique, comme en témoignent certaines expérimentations.

- VI -

CONCEPTION MODERNE
DES INTOXICATIONS HEPATIQUES

--

Des investigations expérimentales nombreuses ont permis de classer actuellement les toxiques hépatiques selon les lésions anatomiques qu'ils sont susceptibles de produire.

On distingue, en effet, les agents-cause de lésions :

1 - Centro-lobulaire

sont rangés dans cette catégorie :

- . le chloroforme,
- . le bromobenzène,
- . le fluoro acétate de sodium,
- . le dimethyl nitrosamine,
- . le dimethylaminoazobenzène,
- . les alcaloïdes du senechio,
- . la thioacétamide,
- . l'acide tannique,
- . le trinitrotoluène.

2 - Lésions de la zone moyenne du lobule hépatique,

comme le beryllium.

3 - Lésions péri-portales, comme

- . le formiate d'allyle,

- . le phosphore,
- . l'endotoxine du *proteus vulgaris*.

Il faudrait y joindre les produits comme l'alpha Naphtyl iso Thiocyanate, qui affecte le système biliaire.

a) En ce qui concerne la lésion centro-lobulaire, telle qu'elle est réalisée par le tétrachlorure de carbone, ou le chloroforme, on a constaté expérimentalement l'existence d'un facteur vasculaire, ainsi qu'en témoigne une vasoconstriction immédiate des sinusoides, d'où l'ischémie qui s'installe dès les premières minutes. A cette phase vaso-motrice succéderait une deuxième phase mécanique, résultant de l'oblitération des sinusoides par le gonflement des cellules et qui aboutirait à la nécrose centro-lobulaire, c'est à dire de la région la plus ischémisée. Le rôle de l'ischémie à l'origine de la nécrose n'est pas douteux. Il semble d'ailleurs que l'anoxie, plus encore que la privation de sang, soit cause des lésions. ROSIN, en effet, observe des nécroses centro-lobulaires en soumettant des animaux à une atmosphère raréfiée en oxygène. Inversement, l'hyperoxygénation protège l'animal contre une intoxication par le tétrachlorure de carbone. Et il semble établi que dans les nécroses centro-lobulaires, ischémie et anoxie suffisent à produire les lésions.

b) Dans les lésions périportales :

Dans les lésions périportales, telles qu'elles sont réalisées par le phosphore, ou le formiate d'allyle, le facteur vasculaire est réduit. Il existe bien une vasodilatation des sinusoides, mais sans entraîner une perturbation notable de la vascularisation hépatique.

Cette vasodilatation permet au poison d'exercer directement son action toxique sur la cellule périportale, entraînant une nécrose massive et, dans certaines conditions, une fibrose diffuse.

c) Les lésions de la zone moyenne du lobule hépatique,

comme celles produites par le beryllium, n'ont pas un mécanisme encore bien élucidé. Dans le plasma, le beryllium existe probablement, sous forme de composés colloïdaux, qui sont extraits par les cellules de Kupffer, spécialement celles situées à la terminaison des vaisseaux afférents, contiguë à la zone moyenne du lobule.

L'accumulation des composés de beryllium dans les cellules de Kupffer est suivie d'une destruction de celles-ci. Le beryllium est alors libre de diffuser dans les cellules parenchymateuses voisines, qui, alors, se nécrosent. Ainsi, peut-être la localisation médiozonale s'explique-t-elle, bien que le mécanisme biochimique intime ne soit pas connu.

Voilà ce que l'on sait sur les lésions toxiques de l'hépatocyte. Mais ces lésions sont influencées par divers facteurs métaboliques, qui ont été étudiés chez l'animal. Dans l'intoxication phosphorée, on constate qu'il existe une déplétion du glycogène intra-hépatique, les toxiques hépatiques sont d'autant plus efficaces que le régime des animaux est plus riche en graisse et carencé en glucides. On pense que les hydrates de carbone ne sont qu'un des éléments de la résistance aux toxiques et qu'ils interviennent pour une part comme aliment d'épargne pour les protéines.

Les facteurs, lipotropes, sont sans effet sur l'intoxication elle-même, qu'ils ne peuvent ni prévenir, ni atténuer. Leur action s'exerce après l'intoxication pour accélérer la régénération.

La déplétion élective du foie en méthionine, cystine et alpha-tocophérol a pour conséquence une nécrose aiguë massive, qui, si elle n'est pas contrôlée par un apport approprié en ces substances évolue vers la cirrhose post-nécrotique. C'est pourquoi DRILH s'est demandé si les toxiques hépatiques n'agissaient pas en inactivant les groupements SH ou en inhibant les enzymes qui en sont porteurs. Il faut noter que l'effet protecteur des protéines n'est observé qu'en fonction de la richesse de celles-ci en acides aminés soufrés.

La tendance actuelle est d'attribuer les lésions hépatiques à une interférence directe entre le métabolisme de l'agent toxique et celui des cellules posant le problème de : l'action et du métabolisme de l'agent toxique. Ainsi la théorie de la production par le foie d'un métabolite toxique est à prendre, fortement, en considération : l'altération métabolique du produit ingéré n'est pas forcément bénéficiaire et, au lieu de parler de détoxication, on pourrait parler du concept de synthèse léthale. D'autres hypothèses peuvent expliquer l'action prédominante de certains toxiques pour le foie, ils peuvent agir sur certains systèmes physico-chimiques particuliers au foie, ou sur un système commun à d'autres tissus, mais dont la fonction est spécialement importante pour l'intégrité de la cellule hépatique.

En conclusion, il est clair qu'on est loin de comprendre la lésion toxique du foie. Elle a cependant permis de mieux connaître la physiologie et la biochimie de l'hépatocyte. Une explication complète de la lésion produite pour un seul de ces agents toxiques pourrait augmenter nos connaissances sur les fonctions normales du foie.

Un point reste encore à éclaircir : c'est le point d'action exact du toxique dans la cellule hépatique. Il semble établi qu'il porte essentiellement sur des lésions des mitochondries et sur des modifications de la perméabilité de la membrane cellulaire.

Certains auteurs insistent sur les anomalies du métabolisme glucido-lipidique et, plus spécialement, sur la perturbation de la phosphorylation oxydative ; d'autres sur les anomalies de la synthèse protéidique par l'hépatocyte.

Quel qu'en soit le mécanisme, la lésion hépatique aiguë, est, avant tout, une cytolyse, dont on connaît l'extraordinaire aptitude à la régénération ; celle-ci ne peut mieux être comparée qu'à la régénération des tubules rénaux, observée lorsque le sujet est maintenu en vie, au cours d'une tubulo-néphrite toxique.

Le problème est donc : de bien choisir les moyens biologiques permettant de déceler la cytolyse ; de favoriser, dans la mesure du possible, la régénération ; de maintenir en vie l'intoxiqué, jusqu'à la phase de régénération. Ce sont ces problèmes que nous allons maintenant envisager.

- VII -

EXPLORATION DE L'HEPATOCYTE

-:-

A la lumière de ces théories nouvelles, on peut se demander quels sont les moyens à la portée du clinicien pour établir le diagnostic et suivre l'évolution des hépatites toxiques.

Sur le plan biologique, l'atteinte cellulaire parenchymateuse peut être explorée par trois types de tests :

- test des clearances parenchymateuses,
- test de la fonction synthétique,
- et, enfin, test de cytolyse.

1 - LES TESTS DES CLEARANCES PARENCHYMEUSES sont mesurés avec des substances diverses, à condition qu'elles soient à l'état moléculaire dans le plasma : ce sont le galactose, la bilirubine et différents colorants, comme la bromosulphone phtaléine, le Rose - Bengale. Nous avons étudié dans notre observation la bilirubine et la B.S.P., nos résultats affirment la rétention (cf. tableau).

La B.S.P. montre une forte rétention au 6^{ème} jour.

- la Bilirubine totale..... 10 mg/l)
- La Bilirubine benzéno-.....) le 3ème j.
extractible..... 10 mg/l)
- la Bilirubine totale..... 25 mg/l)
- la Bilirubine benzéno-.....) le 6ème j.
extractible..... 13 mg/l)

puis revient à la normale, puisque le 24 ème jour :

- la bilirubine totale est à 6 mg/l
- la bilirubine benzéno-extractible est à 2 mg/l

Ainsi, de façon transitoire a été observé un trouble profond de la glycuco-conjugaison hépatique.

2 - LE TEST de la FONCTION SYNTHETIQUE DE LA CELLULE HEPATIQUE comporte le dosage des cholinesterases, de la prothrombine, des protides totaux, de l'albumine, des globulines alpha 1 et alpha 2. Nous n'avons constaté qu'une hypoprothrombinémie franche, le premier jour à 43 pour 100 ; elle s'est relevée à 90 pour 100 le 6ème jour.

3 - Nous insistons enfin sur les tests de CYTOLYSE, éléments majeurs du diagnostic d'une hépatite toxique. Ce sont les dosages du fer sérique et des transaminases.

L'augmentation du fer sérique est un argument de valeur ; il traduirait directement la nécrose cellulaire hépatique. C'est dans les hépatites toxiques que l'on trouve les taux les plus élevés, parmi toutes les autres affections hépatiques et sa

perturbation serait, pour DUBS, plus "fidèle" que celle du cholestérol, ou du taux de prothrombine. Dans notre cas, le fer n'a été dosé que tardivement.

Le dosage des transaminases sériques est un argument capital pour affirmer la nécrose cellulaire hépatique. Dans les hépatites toxiques, lorsque cette nécrose est franche et assez rapidement provoquée, on obtient une hyper-transaminasémie très importante. Il faut remarquer à ce propos que l'élévation des S.G.P.T. a plus de signification que celle des S.G.O.T. Dans notre observation, nous avons constaté un taux maximum des S.G.P.T. le 7ème jour et elles sont redevenues normales, vers le 15ème jour.

La cytolysé ne s'exprime donc pas seulement par des altérations histologiques, mais aussi par des modifications sériques importantes, précoces. Le mécanisme des anomalies sériques n'est pas entièrement élucidé, mais il est certain qu'elles sont la conséquence du passage dans le plasma d'une partie du contenu cellulaire de l'hépatocyte et de troubles du métabolisme intermédiaire, dont le foie est un des lieux les plus actifs.

Comme le dit AUZEPY dans sa thèse "Le Syndrome de Cytolyse constitue donc, dans l'éventail des explorations hépatiques, un apport original : il est le témoin direct et, jusqu'à un certain point, une mesure de la lésion cellulaire épithéliale, même quand celle-ci n'est pas assez importante pour se traduire biologiquement par un déficit appréciable, même quand elle ne s'accompagne pas de rétention biliaire, ou de réaction inflammatoire. C'est pourquoi, il

constitue souvent un appoint précieux au diagnostic et au pronostic des atteintes pathologiques du foie".

Sur le plan anatonique, le foie est accessible, si le taux de prothrombine n'est pas effondré, par la ponction biopsique. Elle fournit des renseignements précieux en montrant la gravité du retentissement hépatique de l'intoxication. Dans les intoxications sévères, l'ensemble du parenchyme hépatique est atteint.

La ponction biopsique permet, si elle est renouvelée, de suivre l'évolution de cette régénération et, plus tard, d'affirmer la guérison des lésions.

Dans le cas qui nous intéresse, nous avons vu que deux ponctions biopsiques avaient été pratiquées à quinze jours d'intervalle. La première, au 5ème jour de l'intoxication a montré, d'une façon manifeste, la cytolyse hépatique, la deuxième par contre, fut le témoin d'une régénération étonnante avec, cependant, quelques stigmates de l'atteinte antérieure.

En fait, en ce qui concerne l'hépatocyte le pronostic est relativement bon. Il possède en effet, de fortes capacités de régénération. Notons que, dans les intoxications aiguës isolées et uniques, la possibilité d'une cirrhose secondaire nous paraît peu probable, bien que cette éventualité ne puisse être écartée formellement.

Mais il reste un problème posé et non encore résolu : c'est celui du maintien en vie, pendant la période de régénération.

- VIII -

CONSIDERATIONS THERAPEUTIQUES

-:-

Elles sont à ranger sous trois rubriques, que l'on peut ainsi ordonner :

- 1 - Comme dans toute intoxication, il importe d'assurer l'évacuation du toxique ou de ses catabolites, dans la mesure du possible.
- 2 - Il convient, d'autre part, de favoriser la régénération de l'hépatocyte.
- 3 - Il faut dire que le point essentiel pour obtenir ce résultat, dans les cas où la lésion cellulaire n'est pas trop intense, consiste dans le maintien en vie du sujet en état d'hépatectomie toxique.

1 - Le lavage d'estomac est sans doute le meilleur moyen d'assurer l'évacuation du toxique ingéré. Mais il faut aussi avoir la chance de voir le malade avant que le toxique soit assimilé, ce qui nécessite de le pratiquer dans les 2 ou 3 premières heures de l'intoxication.

L'Exsanguino-Transfusion, pratiquée 36 heures après le début de l'intoxication, nous a paru nécessaire, certes, pour tenter d'éliminer le toxique circulant, ou ses

métabolites. Mais elle nous a semblé également bénéfique par son apport de protéine d'origine hépatique, notamment les protéines de la coagulation : prothrombine et proconvertine. Surtout, elle permet d'éliminer les produits résultant de la cytolyse hépatique, qui seraient toxiques, tout particulièrement pour le rein.

L'indication de cette intervention a été discutée : en effet, l'état de bonne santé apparent de la malade pouvait induire en erreur et faire penser qu'elle était superflue. Mais en fait, il est probable qu'au moment où elle fut pratiquée, nous nous trouvions à cette période de latence de l'intoxication et nous pensons que son concours a été déterminant et n'a fait que faciliter l'arrêt de l'évolution.

2 - Certains éléments semblent favoriser la régénération de l'hépatocyte. Au cours des hépatites toxiques expérimentales, les conditions de protection d'une part, de régénération d'autre part, ont été bien établies. On sait ainsi que la carence en glucose, en protéines et en oxygène, aggrave considérablement l'hépatite toxique au chloroforme. En ce qui concerne les protéines, seules celles qui sont riches en acides aminés soufrés, comme la méthionine ou la cystéine sont efficaces. Ces éléments rendent le foie moins sensible à une certaine dose de toxique. Quant à la régénération après intoxication, ses agents en sont bien connus ; les acides aminés soufrés paraissent y jouer un rôle important.

3 - En fait, le problème du maintien en vie d'un sujet porteur d'une lésion hépatique sévère reste le problème de base et il faut bien dire qu'il est beaucoup moins

bien résolu que celui du maintien en vie d'une anurie par exemple.

On sait que dans l'hépatectomie expérimentale, on observe un décès rapide au milieu de phénomènes hypoglycémiques sévères la perfusion de solution glucosée permet de retarder la mort et on connaît mal le mécanisme de cette mort retardée dans ces conditions ; l'hyperamoniémie qui se développe, ne paraît guère en être la cause directe. Au cours des intoxications graves par le chloroforme observées dans le service du Professeur Agrégé, GAULTIER, il est apparu, qu'en cas d'intoxication hépatique de gravité moyenne, il était possible d'administrer une ration calorifique suffisante sous forme de glucides, en associant, au besoin, de petites doses d'insuline ; par contre, dans les formes très sévères, s'accompagnant d'une destruction quasi complète, les perfusions de glucose et d'insuline provoquent une hyperglycémie importante qui paraît traduire un effondrement de l'utilisation des hydrates de carbone.

En pratique, il semble utile, au cours de l'évolution d'une cytolyse toxique, d'administrer par voie intra-veineuse, une ration hydrique et glucidique subnormale, en y associant de l'insuline, en fonction de la glycémie obtenue et du chlorure de potassium, en fonction des dosages successifs des kaliémies. Il n'y a, évidemment, aucun inconvénient à apporter des mélanges de vitamines hydrosolubles et de la vitamine K_1 : il est évident que, lorsque les lésions hépatiques sont sévères, les vitamines ne sont guère utilisées.

Le problème de l'administration de li-

pides n'est résolu, ni sur le plan théorique, ni d'ailleurs sur le plan pratique.

Par contre, en ce qui concerne l'administration de protéines, on est pris entre la crainte de donner des protéines susceptibles d'aggraver une hyperammoniémie et celle de priver le malade en acides aminés indispensables, acides aminés soufrés en particulier. Dans notre cas, nous avons choisi de fournir essentiellement la méthionine.

Quant au problème de la corticothérapie, il est encore discuté. On ne sait pas, en effet, si les dérivés surréniaux d'action métabolique, comme l'hydrocortisone ont, ou non, une action sur la régénération de la cellule hépatique, bien qu'il soit classique d'admettre qu'ils entraînent une surcharge en glycogène.

On peut être tenté de prescrire les corticoïdes, afin de freiner une éventuelle évolution vers une cirrhose post-nécrotique. En fait, les intoxications expérimentales ne provoquent de cirrhose que si elles sont prolongées ou répétées. En définitive, la corticothérapie ne nous paraît pas indiquée, de façon décisive, en ce domaine.

Au total, il paraît impossible, actuellement d'espérer une survie et la régénération de l'organe dans les cytolyses hépatiques très sévères. Aucun des dosages métaboliques ne permet à lui seul d'expliquer la mort, si bien que le problème du traitement efficace des hépatites toxiques ou même seulement des facteurs léthaux qu'elles déterminent reste une des grandes incertitudes de la toxicologie clinique.

- IX -

CONCLUSIONS

- : -

L'interdiction du phosphore, comme pesticide, paraît justifiée, si l'on considère la gravité de l'intoxication par cette substance.

L'intoxication par le phosphore peut-être grave malgré la discrétion du syndrome initial d'irritation digestive, et entraîner l'évolution d'une hépatite sévère. Les méthodes modernes d'exploration permettent de suivre avec précision l'évolution de la lésion et la régénération de l'hépatocyte. Particulièrement intéressantes, de ce point de vue, sont : l'étude de la clearance de la B.S.P., le taux de conjugaison de la bilirubine, l'étude des facteurs du complexe prothrombique et enfin le dosage des transaminases.

En dehors du traitement général de réanimation permettant le maintien en vie pendant la phase de cytolyse et favorisant la régénération hépatique (maintien de l'équilibre nutritionnel), il apparaît, étant donné la gravité des grandes insuffisances hépatiques que l'exsanguino-transfusion précoce doit être envisagée devant un cas d'intoxication aiguë par le phosphore. Il n'existe pas d'argument précis en faveur de l'utilisation de la corticothérapie ni pendant la phase aiguë, ni secondairement.

- : -

Vu : Vu :
Le Président : Le Doyen :
signé : PIEDELIEVRE signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- 1 - AUZEPY Philippe
Le syndrome de cytolyse hépatique :
Contribution à l'étude des perturbations biologiques de la nécrose cellulaire hépatique.
Thèse, Paris 1960
- 2 - BOURDON et FAUVERT
Etude expérimentale de l'épuration sanguine de la B.S.P. par le foie, chez le Rat Wiston.
Revue Internationale d'hépatologie, 1958
- 3 - CAUMONT
A propos d'un cas d'intoxication par le phosphore.
Thèse, Paris 1950
- 4 - CORDAY Eliot M.B., WILLIAM John H. JM.
Effect of shok and vaso-pressor drugs on the regional circulation of the Brain, Heart, Kidney and Liver.
The American Journal of Medecine, Los Angeles, Californie, August 1960.
- 5 - CURY A.S., RUTTER E.R., LIM CHIM HUA
The detection Yellow Phosphorus and Phosphides.
Journal of Pharmacy and Pharmacology London 10 (10) october 1958

- 6 - DEROBERT Léon
Intoxication et maladies professionnelles
1954, Flammarion, Paris
- 7 - DEROT, GUEDON, JOUBAUD, TOCHBROUSKY
Nécrose aiguë d'un lobe hépatique
et insuffisance rénale aiguë anurique
Société Médicale des Hôpitaux de
Paris, 3 mars 1961
- 7 bis - DORMAL S., THOMAS G.
Répertoire toxicologique des pesticides.
Duculot-Gemblaux, 1960
- 8 - DERVILLE P. Bordeaux
Intoxication phosphorée.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale
1017 A 10 Paris
- 9 - DREISBACH Robert H.
Handbook of Poisoning : diagnosis
and treatment.
Los Altos, California, 1959 Lange
- 10 - FABRE R., REGNIER M.T.
Traitement d'urgence des intoxications.
G. Doin et Cie, Editeur, 1957 Paris
- 11 - GAULTIER M., FOURNIER Et., GERVAIS P.
et BASQUIN M.
L'intoxication par le chloroforme:
2 observations
La Semaine des Hôpitaux, 57
(12/12/1960)
- 12 - GOODMAN and GILMAN
The pharmacological basis of therapeutics.
Macmillan, 1958, New-York

- 13 - JEZEQUEL A.M. (Melle)
Les effets de l'intoxication aiguë
au phosphore sur le foie de Rat.
Etude au microscope électronique.
Annales d'Anat.-Path., 1958
- 14 - LADUE John S. MD, SCHENKEN John R. MD
KUKER Léo H. MD
Phosphorus poisoning
American Journal of the Medical
Services, vol. 208, n°2,
august 1944
- 15 - LIEBER S.L., SCHMID R.
The effect of ethanol on fatty
acid metabolism stimulation of
hepatic fatty acid synthesis in
vitro.
J. Clinical Investigations, 1960
p. 40-395
- 16 - MANNAIONI P.F.
Considérations clinico-toxicologi-
ques sur quelques cas d'intoxica-
tion par le phosphore de zinc.
Minerva Medica, Turin, p. 55-88,
3 novembre 1960
- 17 - MILLER L.L. and BALE W.F.
Synthesis of all plasma protein
except gamma globulin by the liver.
J. Exp. Med., 1954, 133, p. 99-125
133
- 18 - MORAWIEC Joseph
Revue hebdomadaire polonaise de
médecine, Varsovie, 1958, 51
22, XII
- 19 - NICOLETIS Marc
A propos de trois cas d'intoxication
aiguë par le phosphore.

Thèse Médecine, Paris, 1952

- 20 - POPPER Hans
Liver : structure and fonction,
toxic hepatic injury experimental.
- 21 - ROUX J.
Contribution à l'étude des foies
gras, obtenus par intoxication.
Biologie Médicale, septembre 1960
- 22 - SCHWARZMAN V.
Les hépatites toxiques expérimentales.
Revue Internationale d'hépatologie,
VII, 5, 1957
- 23 - STANER H.B., MAGEE P.N.
Experimental studies on toxic
liver injury.
British Medical Bulletin, 1957
13, n°2
- 24 - WALPOLE A.L. and ASPINKS
A symposium on the evaluation of
drug toxicity.
1958.

